FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 109

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LASKAR Williams,

Né le 30 Juin 1921, à Orléansville (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Février 1962

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES GONADOTROPINES DANS LES AMÉNORRHÉES PRIMAIRES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS VI^e^
1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LASKAR Williams,

Né le 30 Juin 1921, à Orléansville (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Février 1962

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES GONADOTROPINES DANS LES AMÉNORRHÉES PRIMAIRES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e^

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538126_0046

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : ..... Gaston CORDIER
2me ASSESSEUR : ..... Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)

MM.

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétr.	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Cochin	ABOULKER (P.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	(Broussais	LENEGRE (J.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

	MM.
Médecine	(BOUR (H.) (LHERMITTE (F.) (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(Pr. s. ch. (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (Pr. s. ch. (ABELANET (R.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.), M. conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.), Pr.s.ch. (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU (Et.), (M. Conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.), Pr.s.ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), Pr.s.ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.),Pr.s.ch. (DUPONT (V.)
Médecine légale	(FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

MM.

Parasitologie ..... (GOLVAN (Y.)
(LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale ..... (BARCAT (J.)
(BINET (J.-P.)
(CERBONNET (G.)
(CHATELIN (C.-L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GARBAY (M.)
(GARNIER (H.)
(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
(GERMAIN (A.)
(LATASTE (J.)
(LOYGUE (J.)
(MERCADIER (M.)
(NATALI (J.)
(PELLERIN (D.)
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale ..... (BENHAMOU (J.-P.)
(BERTHAUX (P.)
(BOIVIN (P.)
(CROSNIER (J.)
(HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.), Pr.s.ch.
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(RICHET (G.)

Pathologie médicale ..... (AUSSANNAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)
(COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)

MM.

Pathologie médicale	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DEJOURS (P.), Pr.s.ch.
	DURAND (J.)
	GIRARD, M. conf.
	HUGELIN (A.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	GOUGEROT (L.), M. conf.
	Pr. s. ch.
	GREMY (F.), M. conf.
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.), M. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)

MM.

Rhumatologie ..... DELBARRE (F.), Pr.s.ch.

Stomatologie ..... (CERNEA (P.)
(CHAPUT (Mme A.), M.c.agr.
(GRELLET (M.)

Thérapeutique ..... (CHASSAGNE (P.)
(MARCHE (J.)

Urologie ..... (AUVERT (J.)
(MOULONGUET (A.)
(QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie ..... DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale ..... VERNE (J.-M.)
(PERRAULT (M.)

Clinique médicale ..... (RAMBERT (P.)
(THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale ..... (GRASSET (J.)
(MAYER (M.)

Clinique ophtalmologique ..... (DESVIGNES (P.)
(OFFRET (G.)

Clinique pédiatrique et puériculture ..... LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique ..... BARUK (H.)

Clinique urologique ..... KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... (Mlles DUMAITRE (P.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MERGER

Professeur de Clinique Obstétricale

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MUSSET

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous confier les malades de son service en relation avec le sujet de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BELAISCH

Chef de Clinique à la Faculté

Qui nous a confié le sujet de cette thèse et nous a généreusement guidé au cours de sa rédaction.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très vive reconnaissance.

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DES GONADOTROPINES

DANS LES AMÉNORRHÉES PRIMAIRES

INTRODUCTION

L'aménorrhée primaire est un symptôme qui traduit un dysfonctionnement grave dans la chaîne des processus conduisant au cycle menstruel.

L'examen clinique, d'une extrême importance, va permettre le plus souvent d'orienter plus efficacement les examens paracliniques dont le coût est généralement prohibitif. Par exemple, s'il existe des signes d'activité oestrogène (développements mammaire et vulvaire), on peut avec certitude éliminer les causes hypothalamo-hypophysaires et ovariennes de l'aménorrhée primaire et, de ce fait, n'avoir recours aux dosages hormonaux que dans les cas dont l'ambiguïté n'est pas résolue par la clinique. S'il existe un impubérisme, on recherchera une cause hypothalamo-hypophysaire ou ovarienne avec plus de ténacité, et c'est alors que le dosage des gonadotropines et des oestrogènes deviendra d'importance capitale.

Tout d'abord, les définitions des termes le plus fréquemment utilisés sont rappelées rapidement.

Les examens paracliniques classiques sont ensuite repris dans l'ordre de complexité croissant :

- courbe ménothermique,
- frottis vaginaux,
- biopsie de l'endomètre,
- dosages hormonaux
  - gonadotropines,
  - oestrogènes,
- cycle artificiel,

- hystérographie,
- coelioscopie.

Evidemment, un examen endocrinien général s'impose pour éliminer une cause patente telle que l'hypothyroïdie (grand myxoedème ou hypothyroïdie fruste).

Ces examens permettront, en vue d'instaurer le traitement adéquat, de situer le siège de la lésion responsable de l'aménorrhée primaire.

Mis à part les cas d'origine évidente, on pourra alors considérer les aménorrhées primaires d'origine :

- hypothalamo-hypophysaire,
- ovarienne,
- cortico-surrénale,
- utérine.

Enfin, trois observations de malades du service du Professeur MUSSET sont présentées à titre d'illustration.

Au cours de ce travail, les travaux récents sur les gonadotropines humaines sont rappelés en détail et l'intérêt diagnostique et thérapeutique des gonadotropines est particulièrement étudié.

DEFINITIONS GENERALES

Les définitions des termes essentiels, le plus fréquemment employés au cours de ce travail, sont réunies ci-après de manière à clarifier et à alléger le texte.

L'aménorrhée (ou absence de règles) est physiologique pendant la période d'activité génitale, au cours de la grossesse et de la lactation ; elle est dite secondaire si les règles ont cessé d'apparaître pendant une durée de deux cycles au moins ; elle est dite primaire si les menstrues, qui surviennent dans nos climats vers l'âge de 13 ans $\frac{1}{2}$ en général, n'ont pas encore apparu à l'âge de 17 ans ; de 15 à 17 ans, on parle de "léger retard d'installation des règles".

Le dosage des gonadotropines est fait par voie biologique.

Définitions de LI :

- Une unité d'activité FSH est la dose qui produit une augmentation de poids moyenne de 100 % pour l'ovaire de ratte, par rapport au groupe témoin.

- Une unité d'activité ICSH est la dose qui produit une augmentation de poids moyenne de 100 % pour la prostate ventrale de rat, par rapport à un groupe témoin.

1 unité = 3,9 µg de la fraction purifiée HC.

Le dosage des hormones sexuelles.

- La folliculine peut être dosée par voie chimique jusqu'à 10 γ et par voie biologique pour les quantités inférieures à 10 γ.

- La forme d'élimination de la progestérone, le prégnandiol, est dosée par voie chimique.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Certains examens paracliniques seront traités dans le chapitre consacré à l'organe soupçonné d'être responsable de l'aménorrhée.

C'est ainsi que le cycle artificiel (p. 46) et la coelioscopie (p. 47) seront envisagés au cours de l'étude des aménorrhées primaires d'origine ovarienne. On parlera de l'hystérographie (p. 52) au chapitre des aménorrhées d'origine utérine. Enfin, la radiologie du crâne sera évoquée (p. 45) au cours des aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire.

Toutefois, la courbe ménothermique, les frottis vaginaux et la biopsie utérine seront étudiés ci-après.

La courbe ménothermique

L'étude de la courbe ménothermique est un des meilleurs tests de la fonction lutéale. En l'absence de progestérone, la courbe de température prise le matin au réveil est monophasique. Par contre, elle présente deux plateaux avec une dénivellation d'environ un demi-degré le jour de l'ovulation. Cette réponse thermique à la progestérone est absente dans les aménorrhées non traitées.

Les frottis vaginaux et l'exploration de la réceptivité de la muqueuse vaginale

Le test de la cytologie vaginale est simple,

facilement renouvelable, et permet d'apprécier la réceptivité de la muqueuse vaginale au cours du cycle menstruel.

Les prélèvements sont faits, au moins tous les trois jours, par la malade sur les recommandations suivantes :

1)- Pas de toilette vaginale, pas d'injections, pas de rapports dans les 12 heures précédentes.

2)- Prélèvements effectués avec une pipette aspiratrice munie d'une poire de caoutchouc. Il faut atteindre le tiers postérieur du vagin, orienter la pipette dans plusieurs directions, la laisser en place jusqu'à ce que la poire, préalablement pressée, revienne sur elle-même (soit environ une demi-minute).

3)- Les mucosités vaginales ainsi prélevées sont étalées sur lames qui sont plongées aussitôt dans un flacon contenant un mélange à parties égales d'éther et d'alcool à 95°, qui sert de fixatif.

La coloration est faite par le médecin suivant la technique de Papanicolaou.

Les modifications de l'épithélium vaginal au cours du cycle menstruel et l'interprétation des frottis

Le vagin est tapissé d'un épithélium malpighien pavimenteux stratifié, sans couche cornée. Cet épithélium comprend, en allant de la profondeur à la surface :

1°)- une couche basale composée d'une couche germinative, mince, formée d'une seule assise de cellules basophiles à noyaux allongés perpendiculairement au derme et présentant des mitoses fréquentes (elles ne desquament pas et on ne les retrouve jamais dans les frottis), et d'une couche comprenant

quelques assises de cellules petites, rondes ou ovalaires, franchement basophiles, et à noyau volumineux par rapport aux dimensions de la cellule, renfermant des grains de chromatine ; elles ne se voient pas dans les frottis des femmes normalement réglées ; on ne les retrouve qu'à la ménopause ou avant la puberté, indiquant une absence totale d'activité oestrogénique. Cependant, d'après PAPANICOLAOU, on les trouve également dans les infections du col, endo- ou exo-cervicites, et dans le post-partum où elles sont l'indice d'une desquamation excessive succédant à une hypertrophie de la muqueuse ; elles ne sont alors pas toujours basophiles, mais parfois éosinophiles.

2°)- une couche intermédiaire, développée à partir de la couche basale précédente sous l'influence des oestrogènes ; c'est la couche de Malpighi, comprenant plusieurs assises de cellules basophiles polyédriques à noyaux arrondis, et qui deviennent de plus en plus aplaties, naviculaires, en s'éloignant de la profondeur. Elles se voient dans les frottis des femmes normalement réglées, au cours de la première semaine du cycle. Elles sont la marque d'une activité oestrogénique très limitée.

3°)- une couche superficielle ou fonctionnelle. Sous l'influence des oestrogènes, les cellules de la couche intermédiaire augmentent de taille tandis que le noyau se réduit et devient picnotique (chez le rongeur, le noyau est complètement résorbé) ; elles prennent les colorants acides et deviennent roses (cellules prékératinisées), puis franchement rouges (cellules kératinisées). L'abondance des cellules kératinisées est en relation avec le taux de l'activité oestrogénique.

L'activité oestrogénique s'appréciera donc :

- par le taux des cellules éosinophiles kératinisées par rapport aux cellules non kératinisées ;

- par la proportion des cellules basophiles non kératinisées et à petit noyau par rapport aux

autres cellules basophiles et à gros noyau.

Il faudra également tenir compte du groupement des cellules : séparées au moment de l'ovulation, groupées au début du cycle et à la phase post-ovulaire.

Enfin, il faudra tenir compte des signes associés :

1)- Le mucus vaginal est rare à la phase pré-ovulaire, abondant au début du cycle et à la phase post-ovulaire.

2)- La leucocytose diminue à mesure que l'activité oestrogénique augmente, pour reparaître après l'ovulation. Une leucocytose importante est soit un signe de mauvaise activité oestrogénique, soit un signe d'infection.

3)- Les bacilles de Döderlein, qui indiqueraient pour certains auteurs une production normale de folliculine, sont à peine visibles sur les frottis prélevés au moment de l'ovulation, c'est-à-dire au moment où la sécrétion folliculinique est maximum.

4)- L'infiltration glycogénique des cellules vaginales augmente sous l'influence des oestrogènes et diminue ou même disparaît en leur absence. Les vapeurs d'iode émises par le lugol colorent en brun les cellules chargées de glycogène, les autres en jaune clair.

5)- La mesure du pH vaginal rend compte de la dégradation du glycogène en acide lactique. Le pH du tiers moyen est entre 4 et 5 ; il atteint son niveau le plus bas (acidité maximum) au milieu du cycle.

L'anomalie ne réside pas tant dans l'insuffisance ou dans l'excès de l'activité oestrogénique, mais dans le dérèglement de la séquence physiologique. Les aménorrhées ne sont donc pas caractérisées par un type cellulaire déterminé, mais par la persis-

tance d'un frottis identique à lui-même pendant tout le cycle (par exemple, dans le cas d'atrophie vaginale, le taux des cellules kératinisées est constamment de 5 %), impliquant l'absence de la chute du taux des oestrogènes provocatrice des règles.

La déciduale ou muqueuse du corps utérin

Son rôle essentiel est de préparer et de former la caduque placentaire.

Elle est constituée principalement d'un épithélium cylindrique auquel sont annexées de longues cryptes épithéliales, dites improprement glandes utérines. Ces cryptes sont séparées par un derme très particulier, formé de cellules étoilées, serrées, avec fort peu de fibres conjonctives. C'est seulement au contact du muscle que l'on trouve un chorion dense, d'ailleurs pénétré par les glandes. Au cours d'un curetage, la curette s'arrête à ce chorion dur, laissant assez d'épithélium pour régénérer la muqueuse.

Peu après les règles, les glandes sont courtes et assez droites ; l'épithélium de surface est plutôt bas, cubique, sans cils ; celui des glandes est de même type mais moins bas.

Les cellules épithéliales se multiplient activement par mitose, multiplication qui s'accélère jusque vers le 17me jour qui suit les règles. Elles deviennent donc de plus en plus hautes et la muqueuse s'épaissit.

Du 12me au 18me jour, les glandes deviennent spiroïdes, comme si elles se tassaient sur elles-mêmes.

Cette multiplication, absente chez les femmes castrées, est reproduite chez elles par injection de folliculine, ce qui prouve le rôle de cette hormone.

A partir du 18me jour, la muqueuse continue à s'épaissir ; mais au processus de multiplication cellulaire succèdent des processus de congestion et de sécrétion : la partie profonde des glandes se dilate irrégulièrement, une sécrétion muqueuse apparaît dans cette région. La partie superficielle devient de plus en plus spiroïde et secrète aussi un peu de mucus (beaucoup moins).

Les vaisseaux capillaires se dilatent, des leucocytes sortent par diapédèse dans le tissu conjonctif oedématié. Les cellules conjonctives se gonflent et prennent un aspect épithélioïde.

Le glycogène devient abondant et il arrive que l'épithélium utérin se cilie.

Ces phénomènes vont aller en s'accentuant jusqu'à la fin du cycle.

Le 1er jour des règles, la muqueuse desquame avec hémorragie.

Toute la partie superficielle tombe, les glandes se détendent, perdent leur forme spiroïde ; les cellules glissent les unes sur les autres vers la surface cruentée qu'elles recouvrent rapidement par suite de leurs mouvements épithéliaux.

Vers le 4me jour, l'hémorragie s'arrête et le cycle recommence.

La biopsie de l'endomètre et l'exploration de la réceptivité de l'endomètre

L'endomètre est le récepteur le plus sensible aux deux hormones ovariennes : folliculine et progestérone. Aussi, la biopsie de l'endomètre est un examen important à pratiquer dans le cas des aménorrhées.

On prélève un fragment de volume suffisant (ce qui est rarement possible dans les aménorrhées primaires) sur les faces antérieure ou postérieure et au voisinage du fond de l'utérus, où les aspects histologiques sont les plus nets.

On emploie de plus en plus la technique de la biopsie par aspiration (NOVAK), qui ne nécessite pas de dilatation préalable et n'est pas douloureuse, contrairement au prélèvement à la curette ; elle est ainsi renouvelable au cours d'un cycle. Son seul inconvénient est qu'aucun prélèvement n'est possible si l'endomètre est atrophique.

Les prélèvements révèlent, dans les cas normaux :

- du 6me au 12me jour : prolifération intense des tubes glandulaires qui sont ramifiés ;
  cellules des tubes à noyau basal, sans glycogène ;
  oedème du chorion.

- vers le 14me jour, le noyau des cellules devient médian et le glycogène apparaît.

- vers le 22me jour : présence d'artérioles spiralées ;
  glandes très développées, "en dentelle" ;
  cellules avec glycogène.

Si l'on n'a aucun des deux derniers aspects, l'ovulation n'a pas eu lieu. Si l'on a seulement le deuxième aspect, on a une carence de progestérone. Si l'on a une réaction déciduiforme au niveau du stroma , on a un excès de progestérone.

L E S D O S A G E S H O R M O N A U X

A/- LES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES.

Secrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, trois hormones protéiques sont actuellement connues :

- F.S.H. ou hormone de stimulation du tissu germinal (granulosa ou cellules de Sertoli),

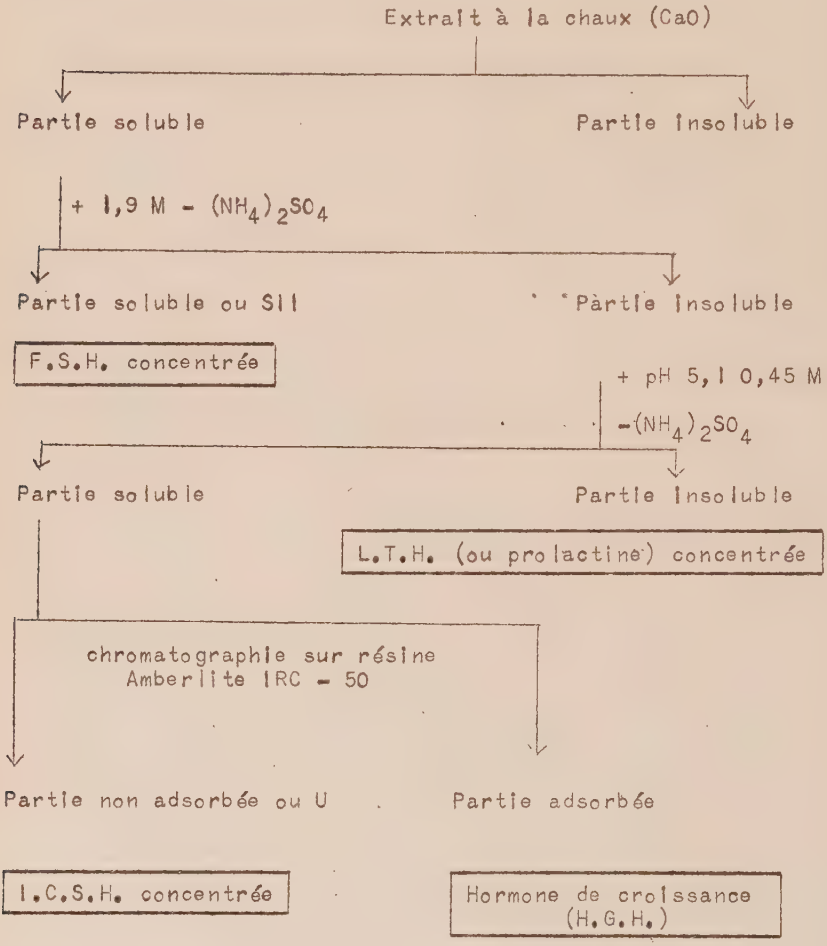
- I.C.S.H. ou hormone de stimulation du tissu interstitiel (corps jaune ou cellules de Leydig),

- L.T.H. ou hormone de stimulation de la sécrétion du corps jaune, ou prolactine.

Des travaux récents (8, 9) ont montré que les gonadotropines sont distinctes et spécifiques de l'espèce (antigéniques). Ce sont ces deux caractères principaux qui seront détaillés ci-après, en développant plus particulièrement l'étude des gonadotropines d'origine humaine.

Rappelons, tout d'abord, le schéma de purification des concentrés d'hormones hypophysaires humaines. Nous allons nous étendre sur le fractionnement des hormones hypophysaires humaines, car des expériences récentes ont établi qu'elles sont nettement plus actives que celles provenant de toute autre espèce animale (et également bien plus actives que celles extraites des urines de femme enceinte (H.C.G.)).

Immédiatement après le prélèvement de l'hypophyse, la glande est congelée, ou lyophilisée, ou traitée à l'acétone et desséchée. Les étapes successives du traitement comportent essentiellement un traitement au sulfate d'ammonium à différentes concentrations et à des pH variables ; elles sont résumées ci-après.



I- Purification et propriétés de la FSH d'origine humaine

D'après le schéma précédent, la partie soluble notée SII constitue une préparation concentrée de FSH. Cette préparation est alors soumise successivement à l'électrophorèse et à la chromatographie.

Le tableau suivant rend compte de l'activité obtenue après chaque étape de la purification ainsi que du rendement de cette étape.

Rendement et puissance des fractions obtenues à partir de FSH humaine purifiée

Fraction	Poids (mg)	Procédé	Activité (unités/mg)
A	10.000	Toute la glande lyophilisée	
SII	250	Fractionnement au $SO_4(NH_4)_2$	9
G	60	Electrophorèse	30
H	25	Chromatographie	100

L'extrait SII est soumis à l'électrophorèse dans une liqueur tampon qui est 0,1 M - $NaHCO_3$ - Na_2CO_3 de pH + 8,6 avec une cellulose à l'éthanol comme support inerte (5,22). La fraction active G ainsi obtenue est alors traitée par chromatographie sur cellulose à la diéthyl-amino-éthyl (DEAE) équilibrée avec 0,01 M - K_2HPO_4 ; l'élution est faite avec des solutions tamponnées de phosphate à 0,05 M, 0,10 M et 0,20 M. L'activité FSH a été retrouvée dans le produit d'élution obtenu avec la solution à 0,05 M.

Des variantes à ce procédé ont été préconisées (6), utilisant deux chromatographies successives avant l'électrophorèse.

La préparation finale H n'est pas dépourvue de contamination avec ICSH. En effet, injectée à des rats hypophysectomisés, elle a un effet sur le poids de l'utérus de la femelle et le poids de la prostate

ventrale chez le mâle. La contamination serait de l'ordre de 11 % si l'on accepte les deux hypothèses :

- la FSH humaine n'a pas d'action stimulante sur le tissu interstitiel ;

- la ICSH pure ne diffère pas de la préparation obtenue à partir de la fraction U du schéma suivant.

II- Purification et propriétés de l'ICSH humaine.

Rendement et puissance des fractions obtenues à partir de ICSH humaine purifiée

Fraction	Poids (mg)	Procédé	Activité (unités/mg)
A	10.000	Toute la glande lyophilisée	
U	150	Chromatographie sur résine IRC-50	37
HA	95	Fractionnement au pH 4,5 - $(NH_4)_2 SO_4$	57
HB	33	Electrophorèse	135
HC	5	Chromatographie sur résine IRC-50	240

Traitement de la fraction U (pour avoir HA) : une solution à 0,3 % de la fraction U est ajustée à pH 4,5 avec 0,1 M - HCl. Le précipité qui se forme, peu actif, est extrait par centrifugation. La partie soluble a été amenée à 2,0 M - $(NH_4)_2SO_4$ par l'addition d'un volume égal d'une solution saturée de sulfate d'ammonium. Le précipité formé a été dissous, dialysé et lyophilisé.

Pour la chromatographie : 119 mg de fraction HB sont soumis à la chromatographie sur une colonne contenant 100 ml de résine IRC-50 équilibrée avec une liqueur tampon 0,2 M - K_2HPO_4 de pH 5,51. L'élution a été effectuée avec une solution tamponnée

de phosphate de 0,2 M, au pH 6,90. L'essentiel de l'activité de l'ICSH a été élué des tubes 80-85.

L'effet de cette ICSH purifiée peut être exprimé par :

$$P = 24,8 \log D + 0,6$$

(P : poids de la prostate ventrale des rats hypophysectomisés.
(D : dose en mg.

1 unité (3,9 µg de la fraction HC) entraîne un accroissement du poids de la prostate ventrale de 100 % par rapport au groupe de rats témoins.

ICSH fraction HC sur rats hypophysectomisés

Dose totale (µg)	Nº de rats	Prostate ventrale (mg)	Testicules (mg)
0	8	7,7 ± 2,1	135 ± 5
3	5	12,4 ± 1,4	149 ± 3
8	8	22,6 ± 2,4	
12	5	27,8 ± 5,2	258 ± 11
20	7	36,3 ± 4,0	

L'augmentation du poids des testicules indique la présence possible d'une activité FSH de contamination. Cela put être vérifié par l'augmentation du poids de l'ovaire de rattes de 21 jours (comparaison de deux groupes, l'un qu'on injecte en sous-cutanée avec ICSH, l'autre, de contrôle, qu'on injecte avec HCG). Mais, comme il n'y a pas de modifications histologiques des surrénales, de la thyroïde ou du cartilage de conjugaison du tibia des rattes femelles impubères hypophysectomisées, on en conclut que la fraction HC de l'ICSH ainsi isolée ne contient pas de stimuline thyréotrope, cortico-surrénale ou HGH.

Les gonadotropines sont spécifiques de l'espèce. CHOW (3) a montré les propriétés antigéniques de l'ICSH

préparée à partir d'hypophyse de porc.

Un tableau de comparaison des ICSH d'origine humaine et ovine a été établi par LI (15) :

Propriétés	Gonadotropine humaine	Gonadotropine ovine
pH de fuite pour la résine IRC-50	5,6	6,2
pH du produit	$\ll$ 7,3	7,3
Coefficient de sédimentation	2,14 S	2,47 S
Equation dose-réponse	P= 24,8 log D + 0,6	P=7,2 log D +12,1
En clinique humaine	Très active même à faible dose (1 mg par exemple)	Sans action à faible dose

Rappelons que le pH de fuite pour une résine donnée est le pH minimum pour lequel le produit analysé par chromatographie passe sans être adsorbé.

Dans les équations dose-réponse :

P = poids en mg de la prostate ventrale de rat

D = dose en µg.

Les rats mâles sont hypophysectomisés à l'âge de 21 jours et les injections sous-cutanées commencent deux jours après l'opération, une fois par jour pendant 4 jours, l'autopsie ayant lieu 24 heures après la dernière injection.

Les gonadotropines FSH et ICSH sont-elles deux hormones distinctes ?

Le problème de la dualité de ces hormones : savoir s'il s'agit d'une hormone unique ayant une double action, l'une sur le tissu germinal et l'autre

sur le tissu nourricier, est toujours en suspens. Les expériences suivantes sembleraient montrer qu'il existe deux principes distincts.

FSH - Une injection de 50 µg de FSH pure entraîne la formation d'un antrum chez des femelles hypophysectomisées, tandis que 2.000 µg du même produit ne donnent aucune réponse sur le tissu interstitiel, les surrénales et la thyroïde (9).

ICSH - L'injection d'une unité d'ICSH entraîne, comme on le sait, une augmentation de 100 % du poids de la prostate antérieure du rat hypophysectomisé, tandis que 250 unités de la même préparation n'entraînent aucune variation pondérale des ovaires, utérus, surrénales et thyroïde des rattes immatures hypophysectomisées.

Dans l'urine de femmes aménorrhéiques, il est également possible de mettre en évidence cette dualité des gonadotropines hypophysaires (2).

Les aménorrhéiques sont utilisées en vue d'éviter les larges changements cycliques dans l'excrétion des gonadotropines. Le traitement des urines est le traitement standard décrit plus haut. Au lieu de faire un dosage séparé de l'ICSH, on dose les gonadotropines totales, l'action sur le tissu interstitiel étant attribuée à l'ICSH.

La cortisone augmente l'élimination de FSH par rapport à celle de l'ICSH ; l'effet inverse est obtenu par un traitement de 0,5 mg par jour de stilboestrol.

Chez la ratte hypophysectomisée, l'injection de FSH seule entraîne un accroissement des follicules ovariens. La rupture des follicules mûrs et la formation de corps jaunes normaux nécessitent alors l'injection d'ICSH (qui seule ne provoquerait que l'hypertrophie du tissu interstitiel). Enfin, la sécrétion de lutéine (ou progestérone) par le corps jaune requiert l'injection de LTH.

L'expérience classique de WITSCHI met en parabiose une ratte hypophysectomisée et une ratte castrée. On observe alors une augmentation de volume du récepteur ovarien disponible, et secondairement de l'utérus et du vagin, mais la sécrétion hypophysaire a un effet purement folliculo-stimulant ; l'hypophyse en place ne secrète plus de facteur lutéinisant.

Rappelons que l'ICSH a été isolée à partir d'un précipité, tandis que la FSH a été séparée à partir du filtrat correspondant, ce qui montre que la FSH est plus soluble dans l'eau que l'ICSH. Enfin, l'étude à la centrifugeuse de FSH et ICSH confirme la structure différente de ces deux hormones.

Séparation des gonadotropines à partir des urines

En clinique humaine, il est évident que le dosage des gonadotropines urinaires est d'importance capitale. Ce dosage est extrêmement délicat en raison de la faible concentration en produits actifs dans les urines, ces derniers étant "extrêmement dilués dans la masse des glycoprotéides urinaires" (11).

Les urines doivent être réfrigérées immédiatement après collection et il est indiqué de les protéger par un antiseptique tel que cyanure de mercure à 0,02 g pour 24 heures d'urines.

L'isolement des gonadotropines est obtenu par précipitation par l'alcool, l'acétone ou l'acide tanique (précipitation alcoolique de ZONDEK (28), suivie de dialyse pour éliminer de ces extraits les sels toxiques pour l'animal, en particulier les sels de potassium), ou adsorption sur kaolin ou alumine ; enfin, la technique de l'ultra-filtration de HENRY (12) est une méthode très élégante permettant de traiter 2 litres d'urine.

Dans le cas des malades de BROWN (2), les urines de 24 heures étaient d'abord adsorbées sur kaolin à pH 4,0, puis éluées à pH 10,0. Les gonadotropines étaient alors précipitées par l'acétone, lavées à l'éther, séchées, et le résidu sec moulu en fine poudre. Le résultat de chaque jour était mélangé au précédent de manière à avoir un spécimen avant et après traitement.

Le fractionnement en FSH et ICSH peut alors être opéré à partir de l'extrait obtenu par l'une quelconque des méthodes précédentes, suivant les techniques d'électrophorèse et de chromatographie décrites plus haut.

L'activité gonadotropique de l'hypophyse ne commencerait que vers l'âge de la puberté, de 9 à 12 ans ; le dosage est en général sans grand intérêt avant cet âge. Par contre, il existe une concentration excessivement élevée des gonadotropines durant la première moitié de la grossesse ; mais ces gonadotropines secrétées par le placenta ne sont pas d'origine hypophysaire.

Le dosage de LH ne se pratique pas et, en fait, ce que l'on dose est l'ensemble des gonadostimulines (FSH + LH).

L'unité souris (U.S.) est la quantité à injecter à une souris impubère âgée de 18 à 21 jours, ou hypophysectomisée, pour entraîner, 24 heures après la dernière injection (2,5 ml sont injectés en 5 doses pendant 3 jours), la maturation d'un follicule de De Graaf, accompagnée de l'accroissement de l'utérus.

Normalement, en période d'activité génitale, l'excrétion urinaire reste comprise entre 6 et 52 U.S. par 24 heures, le pic étant atteint au milieu du cycle menstruel.

Lorsque l'aménorrhée est due à la ménopause ou à la castration, l'hypophyse secrète des quantités

excessives de FSH (> 52 U.S./j.), du fait de l'absence de l'effet freinateur dû aux oestrogènes. Il en résulte que le dosage des gonadotropines prend une importance capitale, puisqu'il permet de distinguer entre aménorrhée d'origine hypophysaire et aménorrhée d'origine ovarienne.

o
o o

B/- LES HORMONES OVARIENNES.

1)- Folliculine.

Elle est secrétée essentiellement dans l'ovaire, par les cellules de la granulosa (selon ALLEN) ou les cellules de la thèque interne (selon MORICARD et VARANGOT) du follicule de De Graaf.

L'ovaire secrète, mais n'emmagasine pas la folliculine.

Sources extra-ovariennes de la folliculine

- Le placenta - Oestrone, oestradiol

  (ASCHHEIM et ZONDEK : urines de femmes enceintes et juments gravides).

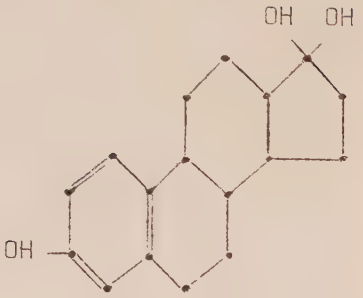
- La cortico-surrénale

  (femmes castrées ou ménopausées).

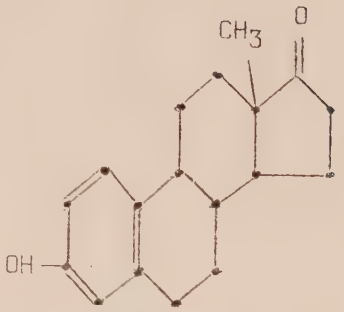
- L'alimentation.

Chimie

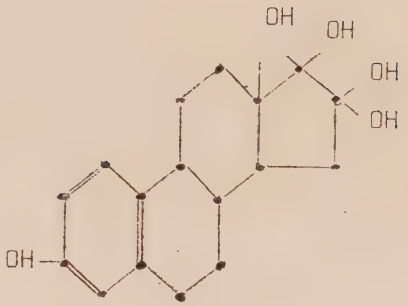
(Cf. page 31)



OESTRADIOL
ou dihydrofolliculine
(20 fois plus actif
que l'oestrone)



OESTRONE



OESTRIOL (peu actif),
principal oestrogène
présent dans les urines
de femme enceinte.
Il n'a pu être isolé
d'aucun organe endocrine
autre que le placenta.

Métabolisme

= Origine : cholestérol (comme tous les stéroïdes hormonaux), mais anabolisme peu connu.

= Utilisation fonctionnelle :

1)- Au niveau de l'utérus : muqueuse riche en glycogène, aboutissant à la formation d'oestriol. Mais cette transformation nécessite certainement la présence de progestérone (lutéine). Vérification : emploi d'un oestrogène marqué dérivé du bromotriphénylène (Br radio-actif). C'est au moment où l'oestrogène se fixe sur l'utérus que survient l'oestrus.

. Vasodilatation qui se produit 2 heures après l'injection et qui semble due à une libération locale secondaire d'histamine ou d'acétylcholine ;

. Vague de mitoses qui aboutit à la prolifération des glandes ;

. Sensibilisation de l'utérus à l'action de la progestérone.

2)- Au niveau de la muqueuse vaginale : apparition de cellules kératinisées (test d'ALLEN et ROISY).

3)- Action sur les caractères sexuels secondaires.

= Catabolisme : inactivation hépatique aboutissant à l'oestriol par oxydation et glycurono-conjugaison (l'hépatectomie partielle entrave cette dégradation). Les glycurono-conjugués sont solubles dans l'eau.

= Elimination rénale sous forme glycurono-conjuguée.

Dosage physiologique

Unité souris : quantité minima qui déclenche l'oestrus chez les 3/4 des animaux mis en expérience (souris adultes castrées).

1 U. internationale = 1/10 de γ de benzoate de dihydro-folliculine = 1/5 d'U. Souris.

Après hydrolyse (acide, ou mieux enzymatique suivant la méthode de HENRY et THEVENET) et extraction, on peut avoir recours, pour le dosage, à des méthodes biologiques ou chimiques.

Les méthodes biologiques utilisent les variations de poids de l'utérus de la souris ou de la ratte impubère. Les résultats sont exprimés en équivalents de la dose d'oestrone qui donne un résultat identique.

Les méthodes chimiques visent à la séparation par chromatographie de l'oestrone, de l'oestriol et de l'oestradiol. Les chiffres normaux sont :

8 à 20 γ à la phase folliculinique

15 à 60 γ à la phase lutéinique.

2)- Lutéine (ou progestérone ou progestine).

La progestérone est l'hormone du corps jaune (PRENANT, 1898), distincte de la folliculine (COURRIER, 1924-1928) et isolée en 1929 par ALLEN et CORNER.

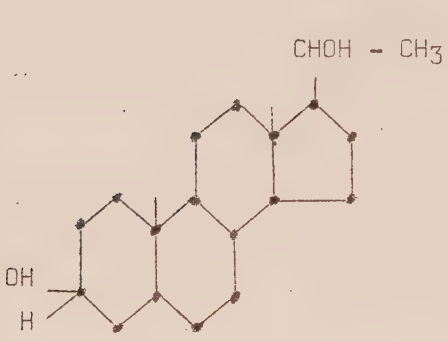
Vérification :

- Sur une lapine ovariectomisée au moment du rut (c'est-à-dire après l'imprégnation par la folliculine), l'injection de lutéine reproduit les modifications de l'endomètre au cours de la période post-ovulatoire : aspect tourmenté, "en dentelle", de sa surface, avec des glandes dilatées poussant dans la

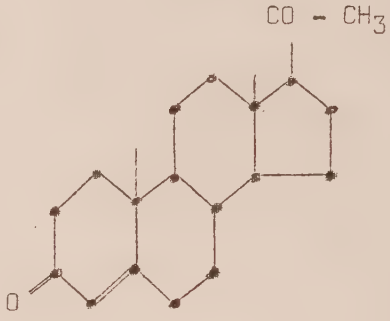
profondeur et très riches en glycogène.

- Chez la femelle fécondée et castrée, les injections de lutéine permettent à la grossesse d'évoluer. "C'est l'hormone de la gestation".

Chimie



PREGNANEDIOL



PROGESTERONE

Action physiologique

La progestérone n'agit que s'il y a imprégnation préalable par les oestrogènes.

- Utérus :

Diminution de la motricité utérine (phénomène de KURAUSS) ;

Prolifération de la muqueuse utérine avec modification prégravidique de l'utérus caractérisée par la structure en dentelle ;

Possibilité de déciduome provoqué, c'est-à-dire faculté que possède la muqueuse utérine de proliférer autour d'une excitation mécanique.

- Action corténique :

Assure la survie des animaux surrénalectomisés.

Le prégnandiol est la forme urinaire de l'élimination de la progestérone. Son dosage spécifique a été mis au point par THEVENET (25), grâce à une double chromatographie et à une lecture spectrophotométrique en présence d'acide sulfurique. Les chiffres normaux sont :

inférieurs à 1 mg à la phase folliculinique

1,5 à 4 mg à la phase lutéinique.

LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX

L'influence du système nerveux a été vérifiée maintes fois tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique.

LE RÔLE DU THALAMUS ET DE L'HYPOTHALAMUS

De brefs rappels anatomiques (4) permettent de mieux comprendre le contrôle étroit exercé par l'hypothalamus sur la sécrétion hypophysaire, contrôle qui semble encore plus rigoureux pour la sécrétion des gonadotropines que pour celle des autres stimulines (thyréotrope, corticotrope, etc...).

Toutes les voies sensitives ou sensorielles convergent vers un centre de triage, le thalamus (ou couche optique) qui comprend un noyau antérieur connecté au rhinencéphale par le faisceau de Vicq d'Azyr, un noyau médian, véritable noeud de communications et un noyau latéral connecté à la formation réticulée. Les voies thalamofuges sont dirigées vers les couches optiques et vers le cortex (faisceau temporo-thalamique d'Arnold).

Groupées autour de la cavité du IIIme ventricule, les formations grises des centres végétatifs et secrétoires de l'hypothalamus constituent le centre principal du système végétatif. Les voies afférentes viennent des différents centres corticaux rhinencéphaliques, des collatérales des fibres optiques qui se détachent du chiasma, du corps strié et du thalamus, transportant les influx présidant aux réflexes

neuro-endocriniens.

Les voies efférentes se rendent vers le thalamus, les divers centres extra-pyramidaux, les divers centres végétatifs du tronc cérébral et spécialement le noyau dorsal du vague, vers la rétine, et enfin vers l'hypophyse constituant la tige ou le "nerf pédonculaire" de l'hypophyse (ROUSSY).

Le rôle du complexe hypothalamo-hypophysaire a été exposé en détail par différents auteurs, notamment BENOIT et ASSENMACHER (1), Jacqueline RENAUD (19 bis).

En particulier, le rôle de l'hypothalamus sur le mécanisme du cycle menstruel a été invoqué par les expérimentateurs et les cliniciens. Une ratte, dont l'hypophyse a été transplantée, de manière à supprimer tout contrôle de l'hypothalamus sur la sécrétion, est en état de repos sexuel permanent. En clinique humaine, on a remarqué fréquemment l'association des troubles cycliques menstruels et des troubles cycliques sommeil-veille, le centre du sommeil siégeant également dans l'hypothalamus.

Différentes expériences d'excitation et d'inhibition par des moyens physiques (excitation électrique ou lumineuse) ou chimiques (acétylcholine ou noradrénaline et leurs antagonistes pharmacodynamiques) des centres hypothalamiques ont permis de mettre en évidence leurs rôles sur la sécrétion hypophysaire gonadotrope. Toutefois, l'individualisation des centres hypothalamiques correspondant à la sécrétion de chacune des trois hormones FSH, ICSH et LTH est encore à l'étude ; la difficulté vient de la diffusion des lésions d'une part et de l'installation rapide des voies de suppléance d'autre part.

A côté du faisceau nerveux hypothalamo-hypophysaire, il faut noter une liaison neuro-adéno-hypophysaire par le système porte hypophysaire qui, dans un premier temps, amène le sang destiné à l'anté-hypophyse au contact intime des structures nerveuses de l'éminence médiane de l'hypothalamus.

Chez les oiseaux, les tractus nerveux et veineux sont distincts, si bien que l'on peut vérifier séparément les rôles éventuels de ces deux éléments sur le maintien de la fonction gonadotrope : seule, la section du tractus veineux met au repos la fonction gonadotrope.

Plus précisément, si l'on pratique chez la ratte des greffes hypophysaires à distance d'un hypothalamus intact, comme nous l'avons vu à propos du rôle de l'hypothalamus sur le cycle menstruel, la sécrétion de FSH et d'ICSH est diminuée, mais tout de même présente et à des taux constants dans le temps.

Il y aurait donc également une commande humorale qui pose le problème de la nature des médiateurs chimiques secrétés par neuricrinie dans l'hypothalamus. L'histamine a été mise en évidence dans l'hypothalamus, et, en injections locales dans les ventricules cérébraux, elle provoque l'ovulation de la lapine. L'acétylcholine et la noradrénaline, médiateurs chimiques du système nerveux autonome, ont aussi été retrouvées en concentrations appréciables dans l'hypothalamus et provoquent également l'ovulation de la lapine, tandis que leurs antagonistes l'inhibent.

Récemment, un facteur hypothalamique, le β-CRF, libérateur d'ACTH, a été isolé (10). Un semblable facteur pourrait être en cause dans la libération des gonadotropines.

D'autre part, la sécrétion des hormones gonadotropes et sexuelles interviendrait en retour ("feedback") pour régler l'activité des structures nerveuses de commande. En plus de cette sécrétion permanente, viendrait se surajouter une stimulation épisodique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en réponse à des excitations sensitivo-sensorielles.

L'ACTION STIMULANTE OU INHIBITRICE DU PSYCHISME EST BIEN CONNUE

Chez la pigeonne, l'ovulation est obtenue par la seule vue d'un partenaire, ou même de sa propre image réfléchie dans un miroir (17 et 27), alors qu'elle est empêchée par les inhibiteurs du système nerveux central (morphine, barbituriques, réserpine, chlorpromazine).

En clinique humaine, les aménorrhées d'origine psychique sont rapportées à plusieurs reprises dans la littérature et une large bibliographie est donnée par J.P. GREENHILL (8).

Les facteurs neuro-psychiques déclenchants, plus ou moins faciles à reconnaître à l'interrogatoire, sont de deux types :

- le choc ou traumatisme psychique,
- la perturbation affectivo-émotionnelle chronique.

Naturellement, ces facteurs n'agissent que sur un "terrain" caractérisé par une profonde sensibilité, entraînant une inhibition hypophyso-ovarienne.

Ce type d'aménorrhée est particulièrement résistant au traitement hormonal (7).

Le mécanisme intime de cette aménorrhée est discuté. Deux possibilités sont envisagées :

1)- Inactivation excessive des oestrogènes et de la progestérone.

2)- Les organes récepteurs (endomètre, épithélium vaginal) ne répondent pas à la stimulation physiologique.

La deuxième hypothèse est peu probable, car habituellement un seul des deux récepteurs ne répond

pas, alors qu'ici l'endomètre d'une part et l'épithélium vaginal d'autre part ne réagissent pas. De plus, dans l'aménorrhée secondaire, il est peu vraisemblable qu'un organe (l'endomètre, par exemple) réponde par intermittence.

L'absence de réponse des récepteurs ne suffit pas à justifier la faible excrétion urinaire des oestrogènes, ou l'absence de réponse thermique à la progestérone (le dosage des gonadotropines restant normal).

La première hypothèse - inactivation des stéroïdes hormonaux -, par contre, se trouve vérifiée par les mêmes arguments. L'apparition de sérosité après emploi du stilboestrol, qui n'est pas un stéroïde et, par conséquent, n'est pas inactivé par le même processus métabolique, est une preuve valable de la persistance de la sensibilité potentielle vaginale.

Le détail du processus d'inactivation des hormones stéroïdes n'est pas connu.

Nous rappellerons, pour terminer ce chapitre, une observation typique (13) :

Chez une patiente âgée de 27 ans, avec aménorrhée primaire, les investigations suivantes donnent des résultats normaux : examen gynécologique, hystérographie, courbe thermique, biopsie de l'endomètre, excrétion urinaire de FSH et des 17 cétostéroïdes ; seul, l'examen cytologique montre une faible production d'oestrogènes confirmée par leur dosage dans les urines.

Sans traitement, seulement après ces examens, considérés par la malade comme la cure providentielle attendue depuis si longtemps, l'inhibition psychique cède, laissant s'installer enfin le cycle menstruel régulier.

AMÉNORRHÉE PRIMAIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Bien que des signes d'atteinte hypothalamique tels que obésité, somnolence, céphalée, puissent exister isolément, il est encore impossible cliniquement de séparer les aménorrhées d'origine hypothalamique de celles d'origine hypophysaire. Schématiquement, les trois tableaux suivants peuvent être rencontrés, accompagnant une aménorrhée primaire :

= Le syndrome adiposo-génital (Babinski - Fröhlich). Il est à distinguer de l'obésité prépubérale qui cède au simple régime, et du retard au développement génital qui se produit spontanément vers 16 ou 17 ans.

Installé en quelques mois, il associe à l'hypogonadisme une obésité importante ou modérée, infiltrant surtout le bassin et la racine des cuisses, un diabète insipide, parfois de la somnolence, toujours de la céphalée.

= Le panhypopituitarisme prépubertaire associe à l'hypogonadisme un déficit de toutes les glandes périphériques avec nanisme (déficit en hormone somatotrope). L'insuffisance staturale, manifeste vers l'âge de 13 à 14 ans, est évidente vers 17 ou 18 ans et, bien qu'harmonieuse, elle s'accompagne de légère macroskélie. A cet âge, l'impubérisme est total (absence complète de pilosité pubienne et de développement mammaire), contrairement à l'ébauche des caractères sexuels rencontrée dans le simple retard pubertaire.

Bien que le métabolisme de base et la fixation de l'iode radio-actif soient un peu bas, il est exceptionnel de rencontrer des signes cliniques d'hypothyroïdie : la peau est fine, non infiltrée ; les cheveux sont souples et soyeux ; l'intelligence reste normale bien qu'un peu puérile.

Les autres examens biologiques font la preuve du déficit des glandes périphériques : excrétion urinaire à peu près nulle des gonadotropines, des oestrogènes, des 17-cétostéroïdes, des corticoïdes ; courbe plate d'hyperglycémie provoquée.

= L'eunuchoïdisme hypophysaire est dû au déficit isolé des gonadotropines ; les autres stimulines, l'hormone de croissance incluse, sont secrétées à des taux normaux. Il n'y a aucun signe clinique ou biologique de déficit thyroïdien ou cortico-surrénalien. L'hypogonadisme est le signe essentiel et, comme les cartilages épiphysaires ne sont pas soudés, la taille continue de croître après l'âge de 18 ou 20 ans, donnant à ces sujets l'aspect longiligne et macroskèle caractéristique.

Tous ces tableaux s'accompagnent d'un même signe biologique essentiel qui caractérise l'origine hypophysaire du déficit : une excrétion urinaire des gonadotropines inférieure à 6 U.S..

Etiologie

= On recherchera une tumeur hypophysaire ou juxta-hypophysaire (crânio-pharyngiomes - kystes suprasellaires - tumeurs de la poche de Rathke).

Les céphalées sont plus ou moins intenses, avec ou sans vomissements ; les signes oculaires sont presque constants : hémianopsie bitemporale en cas de compression du chiasma, hémianopsie latérale homonyme si la bandelette optique est intéressée. (Les gliomes du chiasma optique sont souvent rencon-

trés).

La radiologie du crâne permet de reconnaître des calcifications de formes diverses, siégeant juste au-dessus ou même à l'intérieur de la selle turcique, des modifications de la selle turcique, moins fréquentes, réalisant un aplatissement des clinoïdes antérieures. Les autres tumeurs sont plus rares : astrocytomes, gliomes de l'hypothalamus, adénomes chromophobes (plus tardifs et générateurs plutôt d'aménorrhée secondaire), adénomes éosinophiles déterminant un gigantisme parfois associé à une aménorrhée primaire.

= Des étiologies autres que tumorales sont possibles :

Hydrocéphalie reconnue, si elle a débuté précocement. Les examens neuro-chirurgicaux (ventriculographie en particulier), rechercheront s'il s'agit d'une hydrocéphalie communicante ou d'une obstruction de l'aqueduc, parfois due à une tumeur du mésencéphale.

Arachnoïdite kystique, séquelle d'une méningite ou d'une hémorragie méningée obstétricale. Elle sera reconnue par une encéphalographie gazeuse.

Méningo-encéphalite, quelle que soit son origine.

Dans quelques cas exceptionnels, en l'absence d'une explication, on est obligé d'invoquer un hypopituitarisme primitif.

o

o o

AMENORRHEE PRIMAIRE OVARIENNE

Elle est due à une quantité insuffisante de tissu fonctionnel ovarien (hypoplasie ou aplasie ovarienne congénitale). Malgré la stimulation gonadotrope, la quantité d'oestrogènes produite est insuffisante ou nulle.

L'insuffisance ovarienne est en général associée à une hypoplasie utérine. Sous l'effet du cycle artificiel :

Stilboestrol, 5 mg par jour ..... pendant 20 jours

Anhydrohydroxyprogestérone : 50 mg par jour per os
ou solution huileuse de progestérone : 5 mg par jour I.M.
} pendant 5 jours

l'endomètre est susceptible de réagir et les règles apparaissent dans les 3 jours qui suivent la dernière dose de progestérone.

L'insuffisance ovarienne est dite relative si la progestérone seule suffit à déclencher les règles, absolue dans le cas contraire.

Le syndrome de Stein-Leventhal peut être considéré comme une forme clinique caractéristique de l'insuffisance ovarienne relative (21).

Bien que ce syndrome soit plutôt responsable d'aménorrhée secondaire, il peut, lorsqu'il survient assez tôt, être responsable d'aménorrhée primaire. Il s'agit essentiellement d'un gros ovaire kystique, et LEVENTHAL (14) admet la participation d'un facteur vasculaire dans sa pathogénie.

Le parenchyme de l'ovaire augmente de volume avec la transsudation et la teneur en albumine du tissu ; mais, comme il est entouré d'une capsule scléreuse, il se produit un collapsus du réseau vas-

culaire, entraînant ainsi un véritable cercle vicieux que vient rompre la décapsulation de l'ovaire.

Le syndrome de Turner peut être considéré comme une forme clinique caractéristique de l'insuffisance ovarienne absolue. Sa description est soigneusement détaillée par WILKINS (28) ; elle est brièvement rappelée dans ce qui suit :

La malade présente un ensemble de troubles morphologiques (petite taille : 1,27 m. à 1,47 m., cou court "palmé", cubitus dévié en dehors, parfois syndactylie, coarctation de l'aorte ; à la radio : légère ostéoporose des épiphyses), sans rapports apparents avec des signes de dysgénésie gonadique (aménorrhée primaire, organes génitaux infantiles, absence de caractères sexuels secondaires) avec pourtant présence de poils sexuels.

La laparotomie (ou la coelioscopie) révèle un utérus infantile, des trompes grêles et des ovaires absents ou rudimentaires. Aucune gonade bien définie n'est retrouvée. Dans le ligament large, existe une étroite crête blanchâtre parallèle à la trompe de Fallope. A la coupe, elle est formée d'un tissu fibreux tourbillonnant, ressemblant au stroma ovarien et qui ne contient ni cellule épithéliale ni follicule. Dans la plupart des cas, on peut retrouver sous ce stroma un petit amas de cellules ressemblant aux cellules de Leydig ou aux cellules cortico-surrénales.

En 1954, l'étude par la technique de Bar du type chromosomique sexuel sur des biopsies cutanées démontrait que les sujets ayant une aplasie gonadique ont un aspect chromatinien plus souvent mâle que femelle.

Si un type "mâle" est retrouvé, chez un enfant qui a un retard et qui semble être une fille absolument normale, la probabilité d'une aplasie gonadique est grande. Cependant, la constatation d'un type femelle n'exclut pas ce diagnostic. Dans les cas avec chromatine de type mâle, l'étude des chromoso-

mes a montré qu'il s'agissait en général d'une image XO et non pas XY, comme on a eu tendance à le croire.

Les oestrogènes ne sont retrouvés qu'à l'état de traces dans les urines. Le dosage des gonadotropines est d'une importance capitale dans ce syndrome, car il va permettre de différencier ce type particulier d'infantilisme sexuel d'origine gonadique de ses analogues d'origine hypophysaire, et de confirmer un diagnostic clinique suggéré par les troubles morphologiques. En effet, et c'est un signe essentiel, on retrouve un taux excessif des gonadotropines dans les urines : ceci contredit un hypofonctionnement hypophysaire qui (à l'exception du nanisme) ne s'accompagne pas en général des mêmes troubles morphologiques. (Le nanisme du Turner reste encore inexpliqué sur une base endocrinienne et serait à rapprocher du nanisme essentiel).

En l'absence de tissu fonctionnel ovarien, il n'y a pas d'oestrogènes pour inhiber la sécrétion de FSH qui devient excessive et dont on retrouve de grandes quantités dans les urines. Par ailleurs, l'hypophyse stimule encore la surrénale qui produit les androgènes responsables de la pilosité sexuelle, excluant ainsi l'infantilisme sexuel dû à un panhypopituitarisme.

L'importance capitale pour le diagnostic du dosage des gonadotropines est rappelée dans le tableau suivant :

	Hypopituitarisme	Normale	Hypo-ovarie (Turner)
G = Elimination quotidienne des gonadotropines urinaires en Unités-Souris	$G < 6$	$6 < G < 52$	$G > 52$

o

o o

AMENORRHEE PRIMAIRE D'ORIGINE SURRENALE

L'hyperplasie surrénale virilisante congénitale se manifeste très tôt, soit à la naissance par une anomalie des organes génitaux externes, soit vers 5 à 8 ans par une puberté précoce hétéro-sexuelle. Mais, dans des cas rares, l'H.S.V. ne se révèle qu'à la puberté ; elle conduit alors à un tableau d'aménorrhée primaire.

L'hirsutisme domine le tableau clinique avec poussée exagérée des poils sur la face, le tronc, l'abdomen. La croissance staturale, accélérée au début, est ensuite arrêtée par la soudure prématurée des épiphyses sous l'excès des androgènes et ces jeunes filles ont un aspect trapu ; elles ont souvent de l'acné ; le clitoris s'hypertrophie et les glandes mammaires sont absentes.

Mais ce syndrome de virilisation est isolé ; il n'y a ni obésité facio-tronculaire, ni vergetures pourpres, ni hypertension, ce qui le différencie du syndrome de Cushing.

Les dosages hormonaux font la preuve du trouble hormonal responsable :

17 cétostéroïdes :	30 à 60 mg. par 24 h.	Normalement pour la femme 10 mg
"Complex pregnandiol" :	8 à 10 mg.	
Prégnanetriol :	quelques mg.	Quelques dixièmes de mg.

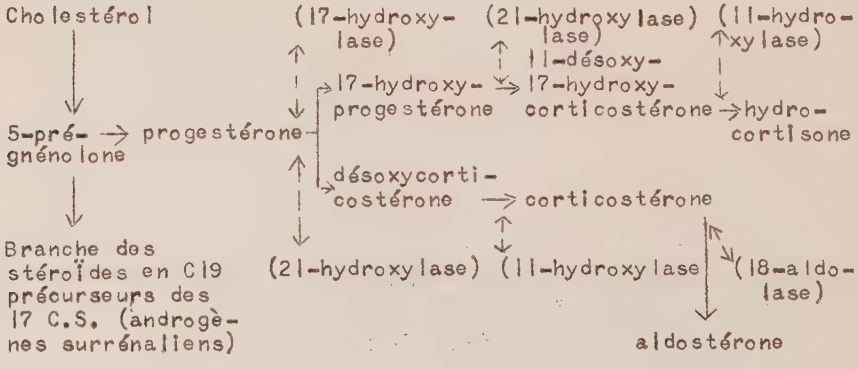
Et le fractionnement par chromatographie et électrophorèse montre que cette élévation est due à l'apparition de prégnanetriol en quantités importantes.

Ces taux sont multipliés par 3 ou 4 si l'on fait une perfusion intraveineuse de 25 mg d'ACTH dans 500 ml de sérum physiologique en 8 heures. Par con-

tre, ces taux reviennent à la normale si l'on fait une administration quotidienne pendant 8 jours de 100 mg de cortisone I.M. (ou, per os, 30 mg de deltacortisone, ou 3 mg de dexaméthasone). Cette épreuve peut être utilisée comme traitement, à condition, dès que les taux reviennent à la normale, de réduire les doses et de maintenir d'une façon permanente l'inhibition de la sécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui produit une amélioration rapide (en quelques mois) mais incomplète ; tout arrêt du traitement entraîne une nouvelle apparition des signes de virilisation.

Les biochimistes ont élucidé la pathogénie de cette affection et attribuent l'hyperplasie surrénale congénitale à l'absence de 21-hydroxylase, indispensable à la biosynthèse de l'hydrocortisone qui, n'étant plus élaborée, ne peut plus freiner la sécrétion hypophysaire d'ACTH. (D'où le rôle substitutif du traitement fournissant l'hydrocortisone manquante). Celle-ci permet le déclenchement tout à fait brutal de la puberté lorsque (comme WILKINS l'a montré) l'âge osseux de la malade atteint ou dépasse 13-14 ans : alors, la chute des stéroïdes libère les gonadotropines dont le centre nerveux de contrôle a atteint la maturité désirée ; les règles surviennent, la pilosité rétrocède plus ou moins complètement.

Le schéma suivant retrace la biosynthèse des hormones cortico-surrénales à partir du cholestérol :



La chaîne des réactions étant arrêtée au niveau de la 17-hydroxy-progestérone, ce corps s'accumule et s'élimine en quantités accrues dans les urines sous forme de prégnanetriol. La 17-hydroxylase ne peut plus suffire à cataboliser les quantités accrues de progestérone formées sous l'effet d'un excès d'ACTH produit par une hypophyse qui n'est plus freinée par l'hydrocortisone, et une partie s'engage dans la voie métabolique des stéroïdes à 19 atomes de carbone, c'est-à-dire des androgènes surrénaliens, d'où la virilisation.

Les tumeurs cortico-surrénales produisent un tableau clinique analogue. Mais l'épreuve dynamique du freinage hypophysaire par l'hydrocortisone va permettre de différencier l'hyperplasie surrénale virilisante congénitale de la tumeur surrénale. En effet, dans les tumeurs, la sécrétion est indépendante de l'ACTH : ni la perfusion de cette hormone n'augmente les excrétions stéroïdiques (en général très élevées déjà : 17 C.S. : 200 à 300 mg par jour), ni l'administration de cortisone ne réduit cette élimination.

Devant de telles réponses et une confirmation par la radiographie (tomographie avec rétropneumopéritoine), l'intervention chirurgicale s'impose. On pourra trouver un adénome uni- ou bilatéral, ou un cancer le plus souvent unilatéral.

o

o o

AMENORRHEE PRIMAIRE UTERINE

Elle est due à l'absence d'endomètre (hypoplasie congénitale) ou à un endomètre incapable de fonctionner normalement.

Epreuve : On administre des oestrogènes (diéthylstilboestrol : 2 mg par jour ou benzoate d'oestradiol : 1,66 mg tous les deux jours) pendant 21 jours ; l'absence d'hémorragie de privation dans les

10 à 12 jours qui suivent suffit pour poser le diagnostic d'aménorrhée utérine.

S'il existe du tissu ovarien fonctionnel en quantité suffisante, la patiente se présente sous un aspect physique extérieur normal ; les caractères sexuels secondaires sont apparus à la puberté, mais les règles sont absentes.

Les dosages d'hormones gonadotropes et sexuelles sont normaux.

La courbe des températures matinales montre bien deux paliers de 14 à 15 jours et dénivelés l'un par rapport à l'autre d'environ un demi degré.

C'est sous cette forme clinique que se présentent les aménorrhées primaires dues à l'envahissement et à la destruction de l'endomètre par la tuberculose (20) survenue avant la puberté et laissant à sa place une cicatrice effaçant la cavité utérine.

L'examen au spéculum montre un col sain avec souvent une glaire cervicale limpide ; l'hystérométrie, toujours à tenter lorsqu'on suspecte une synéchie utérine, révèle une cavité de 3 à 4 cm. (au lieu de 5,5 à 6 cm. normalement). L'hystérographie est l'examen capital qui montrera que le liquide de contraste n'injecte pas la cavité, à cause des synéchies qui se sont développées, unissant les deux faces de la cavité utérine. Ces lésions cicatricielles, non évolutives, ont perdu toute spécificité.

La preuve d'une tuberculose survenue avant l'apparition des premières règles n'est pas chose facile : l'épisode initial peut être passé inaperçu, le virage de la cuti peut ne pas avoir été observé. Parfois, une primo-infection sévère, une tuberculose pleurale, ou péritonéale de forme ascitique, ou ostéo-articulaire, ou ganglionnaire, sont retrouvées à l'interrogatoire.

Parmi les causes de dysfonctionnement de l'endomètre, considérons également les causes vasculaires (26).

L'utérus reçoit ses vaisseaux de l'artère utérine, branche viscérale moyenne de l'hypogastrique. Ayant atteint l'isthme, après croisement avec l'uretère, l'artère monte le long du bord utérin, comprise dans l'insertion utérine du ligament large, arrive à la corne utérine et se termine en irrigant les portions internes de la trompe et de l'ovaire par une anastomose à plein canal avec l'artère ovarienne venue directement de l'aorte pour former l'arcade de Reiffert-Tuffier (9, 24). L'artère utérine donne à l'utérus 10 à 12 rameaux marginaux courts, qui s'enfoncent dès leur origine dans le tissu musculaire, chacun d'eux se divisant aussitôt en une branche antérieure et une branche postérieure, appelées les artères arquées. De ces anneaux vasculaires, partent des branches périphériques radiées, qui traversent perpendiculairement le myomètre et se dirigent vers l'endomètre. Entre la zone vasculaire radiée et l'endomètre, existe une zone relativement pauvre en vaisseaux, dite "zone de protection".

Le muscle utérin comprend une couche externe, formée elle-même d'un plan superficiel de fibres longitudinales et d'un plan profond de fibres circulaires, une couche moyenne ou couche plexiforme, composée de fibres musculaires entrecroisées en tous sens, une couche interne, formée de fibres circulaires avec, à sa partie profonde, quelques fibres longitudinales.

C'est entre les mailles de la couche plexiforme que s'insinuent les artères radiées, qui deviennent artères basales en pénétrant dans l'endomètre, se ramifient et s'anastomosent pour aboutir à la couche fonctionnelle où, à cause de leur configuration, elles prennent le nom d'artérioles spiralées.

Avant leur ramification en capillaires terminaux, les vaisseaux spiralés présentent un dispositif musculaire de constriction ; ce sont les sphinc-

ters précapillaires (30).

Sous l'action des hormones, les artérioles spiralées sont sujettes à des phases de destruction et de néoformation.

a)- Au cours de la phase de prolifération, les artérioles poussent de nouveaux rameaux donnant lieu à des formations tortueuses. A ce stade, débutent les anastomoses artério-veineuses.

b)- Au cours de la phase de sécrétion, les sphincters précapillaires et les anastomoses artério-veineuses augmentent et grossissent ; les sinus veineux sont congestionnés. A cette époque, le mésenchyme à l'état de gel fixerait l'eau dans les tissus, produisant l'oedème prémenstruel. Cette rétention hydrique s'accompagne d'une diminution de l'élimination de NaCl. La perméabilité des endothéliums est modifiée (23). Les effets vasodilatateurs de la folliculine, facilitant la diapédèse leucocytaire, ont été mis en évidence ; en effet, l'administration de folliculine peut éviter la nécrose de la queue de la ratte après injection d'ergotamine.

Au moment de la menstruation, coïncidant avec la suppression brutale des oestrogènes, il y a disparition de l'oedème et de la vasodilatation ; il se produit un spasme vasculaire avec contraction et ischémie artériolaire des vaisseaux spiralés ; la diminution de la cholinestérase sérique et l'augmentation corrélative de l'acétylcholine seraient la cause de la vasoconstriction ; au contraire, les tissus veineux sont congestionnés et c'est là que débutent la rupture vasculaire et la suffusion hémorragique.

L'ischémie détermine la nécrose desquamative de la muqueuse de l'endomètre. L'épanchement menstruel, formé par du sang veineux modifié, des cellules et des restes de glandes et de leurs sécrétions, ainsi que par d'autres produits du métabolisme, constitue une papille hématique à caractères spéciaux. Il ne s'agit pas d'une simple hémorragie, mais d'un

processus hémodynamique actif avec nécrose et séquestre de la couche superficielle de l'endomètre et accompagnement d'hémorragie. C'est pourquoi l'endomètre fonctionnel a besoin d'un apport vasculaire supérieur à celui nécessité par son trophisme.

Or, avant que le sang n'arrive aux artérioles terminales, il doit traverser tout un système de sphincters et de circuits d'échappement : toute interruption du flux sanguin, soit par une cause organique (artérite, artériosclérose, endangéose, sclérose vasculaire, métrite chronique, métrose, etc...), soit par une cause fonctionnelle (hypertonie des sphincters, atonie avec hypotension vasculaire, ralentissement circulatoire, etc...), peut réduire le volume/minute du sang circulant à travers les fins capillaires et le taux d'oxygène, altérant ainsi le trophisme de la couche fonctionnelle et rendant plus difficile ou empêchant le déclenchement de la menstruation.

Ainsi pourraient s'expliquer quelques cas d'aménorrhées pour lesquels les dosages hormonaux sont normaux.

LES CAUSES ÉVIDENTES D'AMÉNORRHÉE PRIMAIRE

Dans ce chapitre, sont réunies les causes les plus évidentes d'aménorrhée primaire :

- imperforation de l'hymen,
- absence congénitale du vagin,
- absence congénitale de l'utérus.

Dans tous ces cas, la puberté est apparue normalement, mais l'aménorrhée primaire conduit la patiente à consulter. Le dosage des gonadotropines est ici sans intérêt.

Imperforation de l'hymen

Assez rare.

L'examen n'a aucune peine à déceler un bombement de l'hymen, tantôt bleuté si l'hymen est réduit à une mince membrane, ce qui est habituel, tantôt de couleur normale si l'hymen est épais.

L'incision (ou, si besoin est, la résection) chirurgicale de l'hymen suffit.

Absence congénitale de vagin

Elle n'est pas exceptionnelle.

Les malformations associées sont habituelles :

la coelioscopie (ou la laparotomie) révèle un utérus habituellement hypoplasique, parfois mal formé (hémi-utérus, utérus double) ou s'ouvrant dans le tractus urinaire, ce qui donne lieu à des hématuries périodiques ; la cavité utérine est parfois à peine ébauchée, sans endomètre. Le bilan est indispensable pour décider du traitement.

Absence congénitale de l'utérus

Ni le toucher vaginal, ni l'examen au spéculum ne parviennent à mettre l'utérus en évidence : la cavité vulvo-vaginale (toujours très courte) se termine en cul-de-sac.

Testicules féminisants

Aspect féminin normal. Pilosité sexuelle pauvre ou absente. Absence d'utérus ; la coelioscopie (ou la laparotomie) va confirmer le diagnostic clinique : les deux glandes génitales trouvées ont l'aspect macroscopique de testicules qui sont situés soit au siège habituel des ovaires, soit dans le canal inguinal, donnant l'aspect clinique d'une hernie inguinale bilatérale ; histologiquement, ce sont des testicules cryptorchides.

Il s'agirait d'une affection due à un gène lié au sexe ; les cas familiaux sont nombreux, atteignant plusieurs membres d'une même famille, au cours de 2 ou 3 générations successives. L'anomalie responsable apparaît assez tôt au cours de la vie embryonnaire, car la sécrétion du testicule foetal ne suffit pas à développer le système wolffien.

Dans ces deux derniers cas, il faut dire aux malades qu'elles sont des femmes qui n'auront jamais ni règles, ni enfants, mais que l'intervention chirurgicale peut leur assurer une vie sexuelle normale. En fait, le plus souvent, après 20 ans, on fait une

castration de ces testicules ectopiques et un traitement de substitution hormonale.

o o

Ainsi, nous venons d'envisager les connaissances théoriques multiples, mais discutées, que les chercheurs ont pu réunir sur les gonadotropines.

Nous avons dit qu'en clinique le dosage des gonadotropines permettait, dans le plus grand nombre des cas, de localiser le siège de la lésion et de préciser remarquablement la pathogénie des troubles.

Mais, comme on va le voir, ce n'est pas toujours la règle.

D'autre part, l'utilisation des gonadotropines en clinique a passé par diverses phases. Récemment, on a insisté sur les accidents, parfois graves ou même dramatiques (tant par le tableau clinique d'hémorragie interne cataclysmique que par les conséquences quelquefois nécessaires, c'est-à-dire la castration bilatérale), causés par l'emploi des gonadotropines sériques ou de gonadotropines associées, sériques et chorioniques, en général à des doses élevées.

L'enthousiasme, en ce qui concerne ces thérapeutiques, s'en est vu diminué notablement.

Mais il faut ajouter une autre notion : c'est que ces substances sont, en matière d'aménorrhée primaire, d'une inefficacité totale, et peuvent même se révéler nuisibles.

Trois observations seront rapportées d'aménorrhée primaire dont l'origine hypothalamique lésionnelle est très vraisemblable, mais dont les taux de gonadotropines sont normaux à une ou plusieurs reprises, et dans lesquelles l'ovaire possède des follicules qui devraient répondre à la stimulation gonadotropinique. Pourtant, le traitement est demeuré sans aucun résultat.

On sait que des gonadotropines hypophysaires humaines (soit concentrées à partir d'urine de femmes ménopausées, soit surtout extraites d'hypophyse humaine) ont permis d'obtenir des résultats très intéressants, aboutissant même au déclenchement d'une ovulation, seules ou en association avec des gonadotropines chorioniques ; mais leur utilisation pratique reste du domaine de l'avenir.

Observation N° 1

D... Renée, 23 ans, éducatrice à Fresnes.
Entrée le 20-11-1961.
Aménorrhée primaire.

L'enfance est normale, la croissance également, jusqu'à l'âge de 11 ans où elle mesure 1 m.64, mais ne pèse que 36 kg.

Antécédents pathologiques.

Typhoïde grave à 11 ans. Trois semaines de coma (tuphos ?). Perte de tous les cheveux. Perte quasi totale de la mémoire. Convalescence : un an.

Trois ictères :

- à 9 ans : fébrile ; urines foncées, selles décolorées ; douleurs dans le côté droit ; vomissements de bile.

- à 13 ans : sans fièvre ; urines foncées, selles décolorées ; douleurs dans le côté droit ; vomissements.

- à 20 ans : jaunisse + pâleur ; urines foncées, selles décolorées ; diarrhée importante. Numération : 1.400.000 G.R.- 13 transfusions + fer.

Pas de jaunisse dans la famille.

Pas d'intervention.

Antécédents gynécologiques.

Depuis la typhoïde :

- pas de poussée de croissance ;

- pas d'augmentation du volume mammaire ;

- pas d'apparition des règles ;

- la malade ne peut préciser la date d'apparition des poils.

En 1958 (à 20 ans), l'aspect est toujours identique :

- maigreur,
- absence de développement mammaire et des règles.

Un médecin d'Antibes ordonne des injections de gonadotrophines (chorioniques ou sériques ?), à raison de 11 injections, une tous les deux jours. A chaque injection, la malade devient bouffie, gonflée, prend 2 à 3 kg. par jour. Elle est gonflée surtout au visage, aux parties déclives, et ceci de façon variable avec les positions.

Les gonadotrophines n'amènent pas d'apparition des règles, mais les seins augmentent de volume.

Pas de reprise de la croissance.

Pas de modification de la pilosité.

En 1959, un saignement pendant une journée.

Traitement par thyréostimuline et diurétiques (6 comp./j.) devant :

- une prise de poids importante avec oedème (10 kg. en 8 jours),

- asthénie,

- difficulté de se concentrer à la lecture,

- frilosité,

- constipation opiniâtre,

- cholestérol à 5,80 g.

Ce traitement entraîne, en 6 mois, une grosse amélioration avec reprise de la croissance de 5,5cm. (à 21 ans).

Septembre 1961 : arrêt de la thyroglobuline.

Octobre 1961 : dosages hormonaux :

- 17 cétostéroïdes : 8,5 mg.
- gonadotrophines : < 5 U.S.
- folliculine : 16
- prégnandiol : traces : 0,208 mg.

Novembre 1961 :

- reprise de 7 kg. en deux mois,
- ralentissement psychique relatif,
- pas de frilosité,
- constipation persistante.

Absence de rapports.

Examen.

Pilosité d'abondance et de topographie normales. On est frappé par l'absence de pigmentation.

Coeur, poumons : R.A.S.

S.N.C. : R.A.S.

Abdomen : pas de rate. Murphy : +

20-11-1961 : Examen du Dr. MUSSET.

Déformation de l'abdomen, ventre en bateau.

Palpation mammaire : une petite glande à gauche, tubercules de Morgagni.

Grandes lèvres bien développées, petites lèvres et clitoris normaux.

Ouverture de l'hymen prouvant le manque d'oestrogènes.

Utérus en antéversion, bien développé. Ovaires imperceptibles.

21-11-1961 : Coelioscopie (Dr. BELAISCH).

L'utérus est régulier. L'ovaire droit est arrondi ; il se termine cependant en pointe du côté de l'utérus. L'ovaire gauche est difficile à voir. Seule, l'optique indirecte permet de le voir ; il est sûrement plus petit et plus plat que l'ovaire droit.

La couleur des ovaires est blanchâtre et non jaune, évoquant celle du syndrome de Stein.

Il y a, sur l'ovaire droit, des aspects de follicules avec, sur les follicules, des petits vaisseaux qui serpentent.

20-11-1961 : Examen de sang.

Groupe O Rh +

G.R. : 4.500.000	G.B. : 16.600
Hémoglobine : 90 %	Poly. neutro. : 90
Hématocrite : 1	Lympho. : 10

o

o o

Observation N° 2

A... Elise, 33 ans.
Entrée le 27-4-1961.

Aménorrhée primaire eugonadotrophique avec présence de follicules dans l'ovaire (insuffisance de LH ?).

Antécédents pathologiques.

N'a eu ses règles qu'après injections hormona-

les, les premières ayant eu lieu à 18 ans. Les dernières règles provoquées datent de Septembre : oestradiol retard et progestérone.

La pilosité pubienne est apparue à 15-16 ans, le développement mammaire à 18-19 ans, vraisemblablement après traitement. (Elle était, dit-elle, petite fille à 17 ans au point de vue psychologique, et ne s'était pas souciée de l'absence de développement mammaire).

N'a eu de leucorrhée qu'au moment du traitement. En dehors de cela, rien du tout.

Résultats moyens en classe.

En 1932, à 5 ans, a fait une rougeole suivie de la perte définitive de l'odorat.

Pas de choc tardif, mais à 10 ans, ayant quitté sa nourrice, elle en eut de la peine pendant un an. (Elle dut quitter sa nourrice pour aller avec sa mère, fille-mère, qui s'était mariée entre temps). Ensuite, elle s'est bien entendue avec sa mère et son beau-père.

A 20 ans, opérée de l'appendicite. Avait eu des rayons X sur l'hypophyse, à ce moment.

Antécédents familiaux.

Père et mère nerveux, mais sans famille (car tous deux de l'Assistance publique).

Mère : 1 m.55, réglée à 15 ans.

E x a m e n.

Pilosité axillaire et pubienne normale.

Glandes mammaires normales.

Vulve hypoplasique.

Au spéculum : petit col peu proéminent, de couleur blanche. Au toucher vaginal : même impression de col petit et utérus très petit.

Frottis vaginal : 27-7-1961.

Cellules éosinophiles à petits noyaux : 0 %
" " gros " : 0 %

Cellules basophiles à petits noyaux : 0 %
" " gros " : 30 %

Cellules basales et parabasales : 70 %

Classe I : pas de cellules malignes.

Dosages hormonaux (Ecole de Puériculture, Laboratoire d'Hormonologie : Pr. M.F. JAYLE).

Résultats des analyses pratiquées sur les urines des 12 et 13 Février 1961 :

		Après : 3 mg. de dexaméthasone (14-3 au 19-3-1961) 5.000 U. de gonadotrophine chorionique (17, 18, 19 Mars 1961)
	(par 24 heures)	(par 24 heures)
Volume urinaire	1.220 cc.	1.500 cc.
Créatinine	0,79 g.	0,87 g.
Prégnandiol	1,6 mg.	Traces mg.
Folliculine	10 µg	
Oestriol		17 µg
Oestrone + Oestradiol		5 µg
17-cétostéroïdes	6,5 mg.	
Prégnanetriol		Traces mg.
17-hydroxy-corticoïdes		0,9 mg.
Androstérone + Etiocholanolone		0,2 mg.
FSH positif à	5 U.S.	5 U.S.
FSH négatif à	30 U.S.	30 U.S.

Aménorrhée eugonadotropique avec taux très faible de folliculine témoignant de l'absence d'activité oestrogène de l'ovaire. Taux normal des 17 C.S. On suggère une épreuve dynamique associant HGC et Dexaméthasone.	Absence totale de réponse (= femme castrée ou ménopausée). Conclusion : Insuffisance ovarienne malgré le taux normal de FSH.

Coelioscopie (Dr. J. BELAISCH et Dr. MINTZ) : 16 Mai 1961.

On voit parfaitement l'utérus médian paraissant de petite taille.

L'ovaire droit a la forme d'une olive très allongée, semblant petite même en regard de l'utérus dont on sait déjà par le toucher qu'il est très petit. Il est bien visible sous la trompe. L'ovaire gauche, lui, est partiellement caché par la trompe repliée sur elle-même. Il paraît très proche du simple cordon qu'est la gonade turnérienne.

Une biopsie de l'ovaire droit est faite à la pince. Il se fait un petit saignement local, qui s'arrête après coagulation au thermocautère.

Un fragment est porté au laboratoire du service du Pr. NETTER.

Une biopsie d'aponévrose des grands droits est portée pour étude chromosomique au laboratoire du Dr. de GROUCHY.

Biopsie d'ovaire : 16-5-1961.

Deux fragments d'ovaire.

Le petit fragment est constitué d'un follicule kystique avec une thèque légèrement hyperplasique et, à côté, une artériole en dégénérescence hyaline.

Le grand fragment est constitué de corticale ovarienne entourée d'une coque fibreuse dense (mais

le fragment est petit et mal orienté). On trouve quelques follicules primordiaux.

Examen chromosomique (Hôpital des Enfants-Malades - Clinique de Génétique médicale, Pr. M. LAMY - Dr. J. de GROUCHY, Chef de Laboratoire). 5-7-1961.

Caryotype normal : 46 chromosomes / XX.

Essai de traitement :

- Du 8 au 14 : hormone gonado-chorionique 100 U.
- Du 14 au 22 : " " " 500 U.

Deux mois de suite, et revoir la malade :

- le 27 Juillet,
- le 14 Septembre, après les premières injections de gonadotropines.

= Le 27-7-1961 :

Aucune douleur abdominale ou pelvienne.

Aucunes règles, aucune tension mammaire.

Pas de nausées.

Tout se passe comme si elle n'avait eu aucun traitement.

Frottis vaginaux à faire pour l'étude de l'oestrogénie vaginale.

Examen :

Le vagin est toujours très fragile, mais sécrétant légèrement. Légère sécrétion cervicale.

Le col reste rose et présente une glaire tout à fait minime.

Les seins ne sont pas modifiés.

La courbe de température est monophasée, ne dépassant pas 36°8.

o

o o

Observation N° 3

T... Nicole, 24 ans, sans profession.
Entrée le 20-4-1961.
Aménorrhée primaire. FSH normaux. Présence de follicules dans les ovaires.

Antécédents pathologiques.

Rougeole (sans complication). A 9 ans, otite mal soignée avec méningite. Trois jours dans le coma avec paralysie (un mois d'hospitalisation). A 9 ans ½, tombe de 3 mètres, et on décèle une lésion du rein gauche qui ne nécessite pas d'opération.

Puis, une angine sévère. On ne voit pas d'albumine.

Depuis l'âge de 10 ans, bien portante.

A 12 ans, poils pubiens ; axillaires probablement peu après. Jusqu'à 17 ans ½, aucun développement mammaire.

Depuis l'âge de 12 ans, elle a des pertes blanches qui n'ont pas diminué, et ont même augmenté après les traitements hormonaux.

Elle a grossi depuis 3 ans, date de son mariage, de 4 kg.

Pas de sudation, pas de céphalées fréquentes, pas de palpitations, mais nausées. Pas de trouble de la vision.

Mais elle est restée sourde de l'oreille gauche depuis son otite.

A l'Hôpital Sainte-Anne (Toulon), elle a subi différents examens :

- Mammographie : absence de glande mammaire.

- Examen gynécologique-hystérographique : le corps utérin est petit, mais de forme régulière ; les trompes sont perméables ; il existe deux ovaires plutôt petits, mais de contours très réguliers.

- Dosages hormonaux dans les urines :

17 cétostéroïdes : 4,5 mg/24 h.
Prégnandiol : 1,6 mg/24 h.
FSH : 5 U.S./24 h.

- Formule chromosomique : femelle.

En accord avec le Pr. Agr. Jean RIVIERE (Endocrinologiste des Hôpitaux de Bordeaux), la malade est traitée par :

- pituitrope : 1
- éthinyl-oestradiol : 25 γ
- gonadotropine chorionique : 50 U. en injection 1 jour ou 2.

Résultats de ce traitement : le cycle menstruel apparaît. Développement mammaire et apparition de tissu glandulaire mammaire vérifiée sur des mammographies pratiquées en Mai 1960.

Depuis Juin 1960, la malade a été perdue de vue dans le service de l'Hôpital Sainte-Anne.

Antécédents familiaux.

Une soeur âgée de 19 ans, aménorrhéique également, mais qui aurait eu ses règles une fois (après thérapeutique ?).

Mère réglée à 17 ans, irrégulièrement réglée (spanioménorrhée) jusqu'à 34 ans, date de la naissance de sa deuxième fille. Après quoi, règles régulières, mensuelles.

Aucune notion d'aménorrhée chez les tantes ou grand'tantes, tant paternelles que maternelles.

Examen.

Insuffisance indiscutable de développement mammaire. Pilosité axillaire normale. Pilosité pubienne plutôt modérée.

Développement de la graisse au niveau des hanches, mais le bassin ne paraît pas tellement développé. Les épaules, par contre, sont élargies. Distance bi-acromiale : 40 cm.

Taille grande : 1 m.69 (87 cm. + 82 cm., donc macroskélie).

Vulve :

- clitoris comparativement gros ; en fait, normal ; mal encapuchonné ;

- petites lèvres réellement très peu hautes (de 1 à 2 mm. de leur insertion à leur bord libre) ;

- grandes lèvres normales ; distance entre la fourchette et l'insertion de l'hymen très grande (plus de 1 cm.).

Toucher vaginal : ovaire droit palpable, petit et mou. Ovaire gauche non perçu. Utérus paraissant plutôt petit. Col petit, sans consistance, de type nullipare.

Frottis vaginaux (Laboratoire de Cytologie - Maternité de Port-Royal).

	15-6-1961	8-7-1961
Cellules éosinophiles à petit noyau	3 %	3 %
Cellules éosinophiles à gros noyau	2 %	2 %
Cellules basophiles à petit noyau	0 %	0 %
Cellules basophiles à gros		

noyau	91 %	87 %
Cellules basales et parabasales	4 %	8 %

Biopsie de l'endomètre (Hôpital Broca - Pr. FUNCK-BRENTANO - Laboratoire du Dr. MORICARD).

Mucus avec petit lambeau de muqueuse hypoplasique.

Radiographie du crâne.

- Calcification en arrière de la loge turcique linéaire, peut-être post-méningitique, ou pseudo-calcification due à une image pariétale.

- Peut-être aussi une plagiocéphalie (petite asymétrie crânienne).

Dosages hormonaux (Ecole de Puériculture - Laboratoire d'Hormonologie, Pr. M.F. JAYLE).

URINES des 26 et 27-4-1961 (par 24 heures)	Après épreuve de "stimulation-freinage" 3 mg. de dexaméthasone (29-4 au 4-5-1961) 5.000 U. gonadotrophine chorionique (1, 2 et 3-5-1961) (par 24 heures)
Volume urinaire ..... 920 cc.	..... 1.070 cc.
Créatinine ..... 1,38 g.	..... 1,48 g.
Oestriol	..... 2 µg.
Oestrone + Oestradiol ..... 4 µg.	..... 3 µg.
Prégnandiol	..... 0,4 mg.
Prégnanetriol	..... 0,3 mg.
17 cétostéroïdes ..... 8,8 mg.	
17 hydroxy-corticoïdes ..... 5,2 mg.	..... 0,7 mg.
Androstérone + étiocholanolone	..... 1,5 mg.
FSH positif à ..... 5 U.S.	
FSH négatif à ..... 30 U.S.	

Absence totale de réponse. Cortico-surrénale normale.

Conclusion : Insuffisance ovarienne, malgré le taux normal des FSH.

Coelioscopie (Dr. J. BELAISCH et Dr. MINTZ) - 1-6-1961.

Utérus petit, trompes graciles.

Ovaires paraissant de taille normale comparativement à la taille utérine, et gros si on les compare aux trompes. Les deux ovaires ont une surface lisse et assez blanche.

Introduction d'un tube et de la pince à biopsie. Deux biopsies sur l'ovaire gauche. Il se fait un petit saignement local, qui s'arrête après coagulation au thermocautère. Après ces deux prélèvements, on s'aperçoit que l'ovaire est assez plat.

Biopsie d'ovaire : 3-6-1961.

Le premier fragment est couvert par une bande fibreuse très épaisse et dense qui contient de nombreux follicules primordiaux. Plus en profondeur, on trouve deux cicatrices de follicules involués.

Le deuxième fragment est couvert aussi d'une bande fibreuse très dense, mais celle-ci est plus mince et les follicules primordiaux sont plus rares. Sous cette coque, on trouve un follicule kystique collabé, dans sa plus grande partie dépourvu de granulosa. Aux endroits où elle est conservée, elle est constituée d'une ou deux assises cellulaires. La thèque interne n'est pas hyperplasique ; elle est reconnaissable, mais pauvre en vaisseaux. Les artérioles qu'on voit sur les deux fragments de la biopsie ne présentent pas de particularités, sauf un épaississement de la tunique externe.

Conclusion : Il ne s'agit pas d'un ovaire com-

plètement atrophique, car les follicules primordiaux sont nombreux et la présence de follicules kystiques évoque une activité ovarienne.

Examen chromosomique : 7-7-1961.

Caryotype normal : 46 XX.

15-6-1961 : Essai de thérapeutique par gonadotropines : 500 unités les 8me et 12me jours; puis, les 14me, 16me, 19me, 22me jours du mois ou du cycle, 1.500 unités.

La malade doit revenir vers le 7 Juillet, pour que l'on voie l'état du col et si les ovaires ne sont pas trop sensibles ou hypertrophiés. Elle doit revenir aussi en cas de douleurs pelviennes.

8-7-1961 :

1°- Il existe une glaire cervicale certaine, quoique peu abondante. Frottis fait.

2°- L'ovaire droit reste petit, mais paraît plus facilement perçu, le gauche reste non perçu.

3°- On passe aux doses plus faibles encore, c'est-à-dire :

- 100 U. de gonadotrophine chorionique les 23me et 27me jours.
- 1.500 U. " " le 29me jour.
- 500 U. " " les 1er, 4, 7 du mois.

20-7-1961 : Vomissements les 18 et 20 Juillet, alors que la malade ne vomit jamais. Elle note, en outre, que les seins, surtout le gauche, sont plus tendus que d'habitude et qu'elle a eu quelques pertes épaisses.

1°)- Il existe une glaire cervicale plus notable que la première fois, quoique encore modérée.

2°)- L'utérus paraît plus gros et plus mou

qu'habituellement.

3°)- L'ovaire droit perçu, l'ovaire gauche non perçu ne paraissent pas augmenter de volume.

La cause des vomissements est vraisemblablement une intolérance aux gonadotropines (ressemblance avec les vomissements gravidiques vrais, car il n'y a pas de signe d'irritation péritonéale).

La malade va revenir à un cycle normal par rapport au mois.

- 100 U. les 8me et 12me jours,
- 1.500 U. le 14me jour,
- 500 U. les 17me, 20me et 23me jours.

Revue deux mois après, la malade n'a eu aucune modification appréciable de son état.

C O N C L U S I O N S

Depuis quelques années, les explorations paracliniques ont permis de réduire considérablement le nombre des aménorrhées restées cryptogénétiques.

Parmi ces explorations, le dosage des gonadotropines urinaires est certainement une de celles qui ont le mieux contribué à clarifier ces problèmes.

Cependant, un certain nombre d'obscurités persistent, en particulier dans le domaine des aménorrhées eugonadotrophiques.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

R. MERGER

B I B L I O G R A P H I E

1 - BENOIT (J.) et ASSENMACHER (I.) - Presse Méd., 69, 101, 1961.

2 - BROWN (P.S.) - J. Endocrin., 14, 129-137, 1956.

3 - CHOW (B.F.) - Endocrinology, 30, 657-661, 1942.

4 - DELMAS (J.) et DELMAS (A.) - Voies et centres nerveux. 4me édit., p. 118-144, Masson et Cie.

5 - FLODIN et KUPKE - Bioch. Bioph. Acta, 21, 368, 1956.

6 - GEMZELL (C.A.), DICZFALUSY (E.) et TILLINGER (K. G.) - Ciba Colloquia on Endocrinology, 13, 191, 1960.

7 - GOLDZIEHER (M.A.) et coll. - J. Clin. Endoc., 12, 42, 1952.

8 - GREENHILL (J.P.) - Gyn. Prat., 4, 431, 1953.

9 - GREGOIRE et OBERLIN - Précis d'Anatomie, T. III, Baillière et Fils, édit.-

10 - GUILLEMIN et coll. - C.R.Ac.Sc., 250, 4462, 1960.

11 - HENRY (R.) - La fonction endocrine du testicule. Masson et Cie, 1957.

12 - HENRY (R.) - Bull. Soc. Chim. biol., 1957.

13 - JOEL (C.A.) et coll.- J. clin. Endoc., 16, 909, 1956.

14 - LEVENTHAL (M.A.) - Am. J. Obst. Gyn., 41, 516, 1941.

15 - LI (C.H.) - Ciba Colloquia on Endocrinology, 13, 46-67, 1960.

16 - LI (C.H.), SIMPSON (M.E.) et EVANS (H.M.) - Science, 109, 445-446, 1949.

17 - MATHEWS (L.H.) - Proc. Roy. Soc. B., 126, 557, 1939.

18 - MUSSET (R.), NETTER (A.), SOLAL (R.) et EPFELBAUM (R.) - Gyn. Obst., 59, 118-139, 1960.

19 - NETTER (A.) et LUMBROSO (P.) - Aménorrhées et dysménorrhées.- Baillière et Fils, édit., p. 97-117, 1961.

19 bis - RENAUD (J.) - Dans le livre ci-dessus.

20 - NETTER (A.), MUSSET (R.), LAMBERT (A.), SALOMON (Y.) et MONTBAZET (G.) - Gyn. Obst., 54, 19-36, 1955.

21 - PELISSIER (C.) - Thèse méd. Paris, 1961 (n° 774).

22 - PORATH - Bioch. Bioph. Acta, 22, 151, 1956.

23 - RATSCHOW (M.) - Angiologia, 4, 163, 1952.

24 - ROUVIERE - Traité d'Anatomie, T. I, p. 1023-1058, Masson et Cie.

25 - THEVENET (M.J.) - Thèse méd. Paris, 1959 (n°582).

26 - VANRELL-CRUELLS (J.) - Gyn. prat., 4, 381, 1953.

27 - VAUGIEN (L.) - C.R. Ac. Sc., 232, 1706-1708, 1961.

28 - WILKINS (L.) - Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines.- Maloine, édit., 1959. Trad. franç. par J. BELAISCH et A. COHEN.

29 - ZONDEK (B.) - Zentralbl. f. Gynäk., 53, 834, 1929.

30 - ZWIEBACH et SHOW-BAILEY (K.V.) - J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 44, 437, 1937.